

Antidiabetikus cukorszármazékok

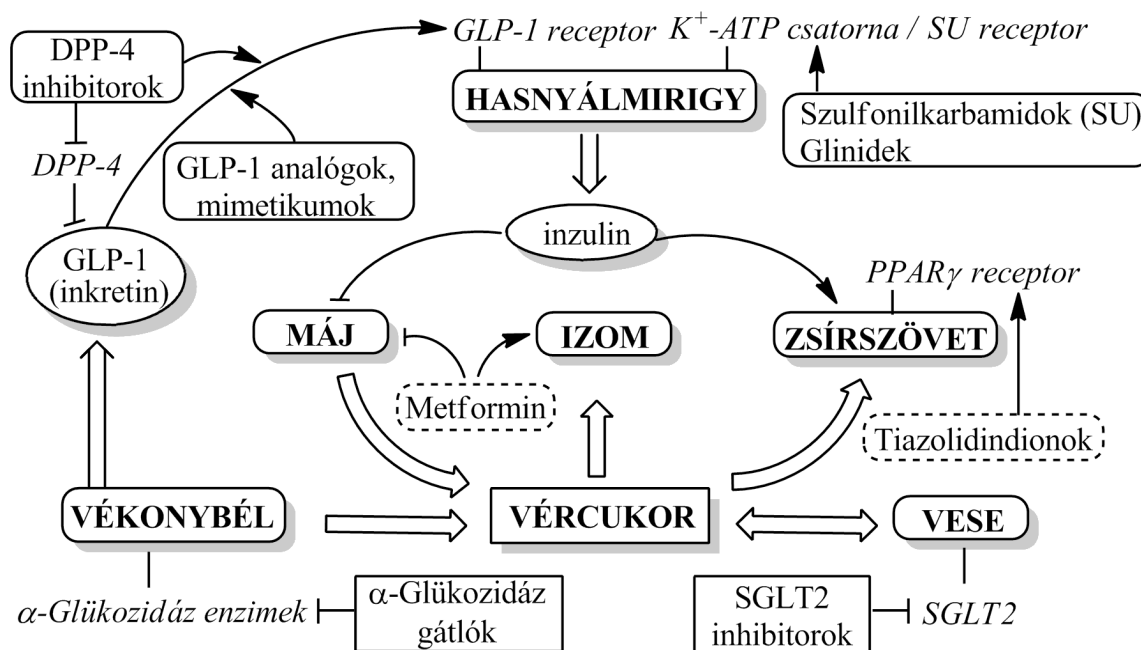
BOKOR Éva*

Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Szerves Kémiai Tanszék, 4010 Debrecen, Pf. 20.

1. Bevezetés

A cukorbetegség (*diabetes mellitus*) az egyik leggyakoribb és legsúlyosabb anyagcserezavar, mely az elmúlt évtizedekben valódi népbetegséggé vált. A Nemzetközi Diabétesz Szövetség (International Diabetes Federation, IDF) 2013-as felmérései szerint napjainkban 382 millió cukorbeteg él a világon.¹ Ez a szám a korábbi, 2011-es adatokhoz képest 27 %-os emelkedést jelent, és a következő mintegy 20 éves periódusban (2035-ig) további 55 %-os növekedéssel számolnak.¹ A betegek kezelése jelentős egészségügyi ellátásbeli terheket is maga után von. 2013-ban világszinten 548 milliárd USA dollárt fordítottak a cukorbetegség ellátására, és a járványszerű terjedéssel arányosan ez az összeg is előreláthatólag emelkedni fog, 2035-re elérheti 627 milliárd dollárt is.¹

A cukorbetegség jellemző tünete a kórosan magas vércukorszint (*hiperglikémia*), melyet elsősorban a hasnyálmirigy β -sejtjei által kiválasztott inzulin elégtelen működésével hoznak összefüggésbe. Az inzulin többek között a glükózt tároló poliszacharid, a glikogén szintézisének, valamint a szövetek (izom, zsírszövetek) vérből történő glükózfelvételének fő hormonális serkentője.² Amennyiben az inzulintermelésben vagy -működésben zavar lép fel, ezek a folyamatok visszaszorulnak, ami a vércukorszint megemelkedését eredményezi. A tartósan magas vér-glükóz koncentráció következtében megnő a veseműködési, az idegrendszeri, valamint a szív- és érrendszeri károsodások kockázata is,¹ melyek miatt a *diabetes* a leggyakoribb halálos kimenetelű betegségek között szerepel. 2013-ban



Jelmagyarázat:

HATÁS HELYE — Molekuláris célpont (hormon) → stimuláló/aktiváló hatás
 — gátló hatás

Inzulin kiválasztást serkentők Inzulin érzékenyítők Szénhidrát alapú gátlószerek

1. Ábra. A forgalomban lévő antidiabetikus szerek fő típusai és hatásuk helye.^{5,6,9,10}

Rövidítések: glükagon-szerű peptid-1 (GLP-1), dipeptidil-peptidáz-4 enzim (DPP-4), peroxisóma proliferátor-aktivált receptor- γ (PPAR γ), nátrium-függő glükóz kotranszporter (SGLT2; sodium-dependent glucose cotransporter).

* e-mail: bokor.eva@science.unideb.hu

a világon 5,1 millió, Magyarországon pedig mintegy 7500 ember veszítette életét a cukorbetegséghez köthető szövődményekben.¹

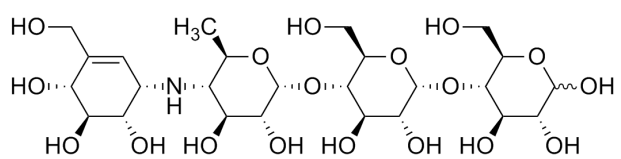
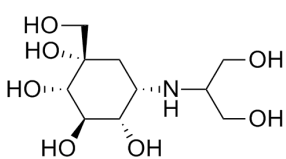
Az inzulintermelés alapján a betegeket az I. vagy inzulinfüggő és a II. vagy nem inzulinfüggő típusba sorolják, melyek egyike sem gyógyítható. A kezelés mindkét esetben tüneti szinten történik, melynek során a normál vércukorszinthez közeli érték (*normoglikémia*, 3.5-6 mM glükóz) beállítására és szinten tartására töreksenek. Az előbbi csoportba tartozó betegeknél nincs és nem is váltható ki hormontermelés, ezért ebben az esetben a kezelés egyetlen módja az inzulin pótlása. Jelenleg a hosszú és rövid távú inzulinkészítmények adagolása injekció formájában megoldott, a rövid hatású oltóanyagok kiváltására újabban azonban pl. inhalációs készítményeket is tesztelnek.³

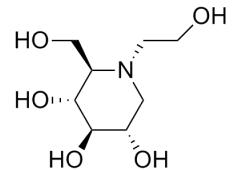
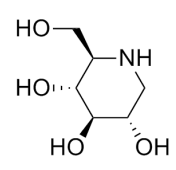
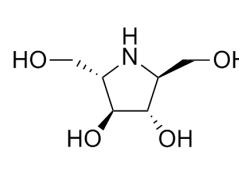
A betegek döntő többségét (90-95 %) érintő II. típusnál csökkent inzulin kiválasztás, illetve inzulinrezisztencia (a perifériás szövetek inzulin érzékenységének csökkenése) lép fel. Emellett a hiperglikémiás állapot kialakulásában egy sor egyéb anyagcsere folyamat rendellenes működése (pl. fokozott glükagon kiválasztás a hasnyálmirigy α -sejtjeiben, túlzott glükóztermelés a májban, megnövekedett lipolízis a

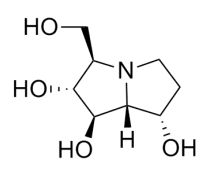
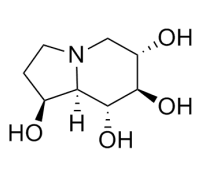
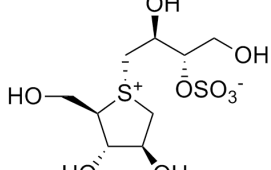
zsírszövetekben, felerősödött glükóz visszaszívás a veséből, neurotranszmitter aktivitás zavar az agyban) is szerepet játszik.⁴ Ezt a meglehetősen komplex tünetegyüttest a speciális diéta mellett különböző hatásmechanizmus szerint működő vércukorszint csökkentő szerekkel próbálják csillapítani. Az 1. ábrán láthatók a jelenleg forgalomban lévő antidiabetikumok fő típusai: az inzulin érzékenyítők, inzulin kiválasztást serkentők, α -glükoszidáz gátlók és az SGLT2 inhibitorok.^{5,6} Ezek az engedélyezett gyógyszerek is rendelkeznek azonban nem kívánatos mellékhatásokkal (pl. hipoglikémia, emésztési zavarok, testsúlynövekedés), illetve idővel romlik a hatékonyságuk is, ezért ezeken a területeken, valamint új irányokban is folynak kutatások hatásosabb és kevésbé ártalmas hatóanyagok kifejlesztésére.⁶⁻⁸

A vércukorszint csökkentésére vizsgált molekulák igen változatos kémiai szerkezettel rendelkeznek, melyek között számos szénhidrát származék is található.¹⁰ A fent bemutatott, validált terápiás lehetőségek közül az α -glükoszidáz, valamint az SGLT2 gátlás során alkalmaznak cukorszármazékokat. Ezen kívül még említést érdemel további két kutatási irány, a protein-tirozin-foszfataz 1B enzim (PTP1B) és a glikogén foszforiláz enzim (GP) gátlása, ahol szénhidrát alapú vegyületeket is tesztelnek potenciális

1. Táblázat. Karba-, imino- és tiocukor alapú α -glükoszidáz inhibitorok és gátló hatásuk (IC_{50} [μ M]) patkány vékonybél α -glükoszidáz enzimekkel szemben¹⁰

		
	Akarbóz (1995; Glucobay®)*	Voglibóz (1997; Basen®)*
szacharáz	0.56 ¹⁵	0.07 ¹⁵
maltáz	0.35 ¹⁵	0.11 ¹⁵
izomaltáz	380 ¹⁵	0.16 ¹⁵

			
	Miglitol (1996; Glyset®)*	1-Dezoxi-nojirimicin	L-DMDP
szacharáz	0.11 ¹⁵	0.21	0.10
maltáz	1.3 ¹⁵	0.36	1.4
izomaltáz	1.2 ¹⁵	0.30	0.05

			
	Australine	Castanospermine	Salacinol
szacharáz	4.6	0.00055	1.3
maltáz	24	-	6
izomaltáz	97	-	1.3

* Az engedélyezés éve és a kereskedelmi név.

antidiabetikus szerként. Ebben az áttekintésben röviden ismertetem e négy kutatási irány biokémiai/fiziológiai hátterét, valamint összefoglalom az egyes területeken eddig elért legjelentősebb eredményeket.

2. α -Glükózidáz inhibitorok

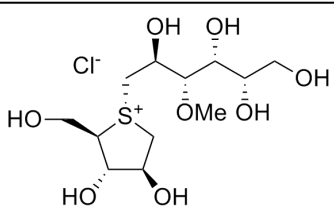
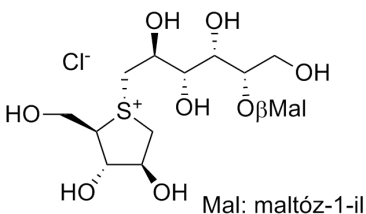
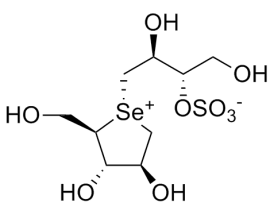
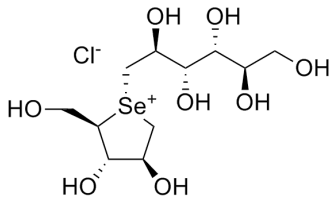
A glükózidáz enzimek gátlószereinek felderítése igen intenzíven kutatott terület, mely eddig is óriási számú és változatos biológiai aktivitással rendelkező vegyületet eredményezett.¹¹⁻¹³

Az α -glükózidáz inhibitorok egyik ismert alkalmazási lehetősége a II. típusú cukorbetegség vércukorszintjének csökkentése.¹⁴ Az étkezéssel a szervezetbe jutó szénhidrátok (pl. keményítő, szacharóz) az emésztés során monoszacharidokká (pl. glükózzá) alakulnak és felszívódásuk növeli a vércukorszintet. A vékonybélben a szénhidrátok hidrolízisét katalizáló enzimek gátlása azonban lassíthatja a glükóz felszabadulását és a véráramba kerülését. A szénhidrátok lebontása több lépcsőben történik. A poliszacharidok kisebb oligoszacharid egységekké történő lebontását α -amiláz enzimek végzik, melyekből ezt követően az α -glükózidáz enzimek hatására képződik a glükóz.¹⁴ A láncvégi α -1,4-glikozidos kötések α -glükózidáz

enzimek által katalizált hasítása egy félszék konformációjú, oxokarbénium ion jellegű átmeneti állapoton keresztül képzelhető el.¹¹ Így a gátlószerek keresése során elsősorban olyan vegyületeket tesztelnek, melyek glikozílium-ion mimetikumként viselkedhetnek, pl. azonos konformációt vehetnek fel, illetve hasonlóan az enzimek természetes szubsztátjaihoz a kötődésük során elektrosztatikus kölcsönhatások révén erősíteni képesek az enzim-inhibitor kapcsolódást.¹¹ Ilyen analógoknak tekinthetők a karbacukrok, iminocukrok, valamint az ikerionos tiocukrok, melyek közül néhány aktív származék az 1. táblázatban látható.¹⁰ Ezek közül az akarbózt, a voglibózt és a miglitolt alkalmazzák jelenleg a cukorbetegség kezelésében. Azt azonban meg kell jegyezni, hogy ezek használata is egyre inkább visszaszorul, mert nem szelektív és nem elég hatásos inhibitorok, valamint hosszú távú szedésük súlyos emésztési zavarokat is okozhat.^{6,10}

Ezen a területen további előrelépést enzimspecifikus és lehetőleg még aktívabb gátlószerek felderítése jelentene. Ilyen irányban a tio- és szelenocukrok körében már biztató jelek mutatkoznak. Az átfogó szerkezet-hatás összefüggés vizsgálatoknak köszönhetően a keményítő lebontásáért elsődlegesen felelős maltáz-glükoamiláz és szacharáz-izomaltáz gátlására találtak nanomólos inhibitorokat (2. táblázat).¹⁶

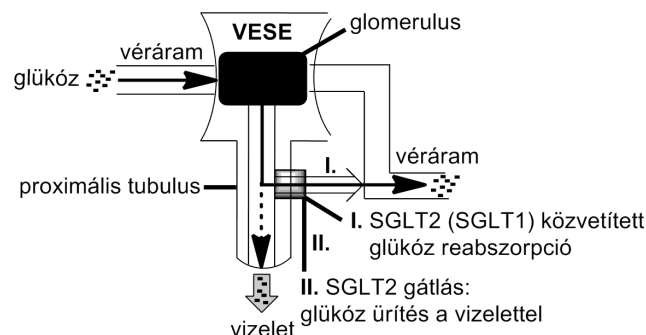
2. Táblázat. Tio- és szelenocukor alapú α -glükózidáz inhibitorok és gátló hatásuk (K_i [nM]) szacharáz-izomaltáz és maltáz-glükoamiláz enzimekkel szemben¹⁶

	ctSI	ntSI	ntMGAM	ctMGAM-N2	ctMGAM-N20
	7	35	500	60	55
A ctSI legjobb inhibitora.					
Az ntMGAM kivételével valamennyi enzimformát gátolja.					
 <p>Mal: maltóz-1-il</p>	45	19	8	77	67
Az ntMGAM legjobb inhibitora.					
	29	160	490	18	13
A ctMGAM legjobb inhibitora.					
Szelektíven a C-terminális enzimformákat gátolja.					
	19	10	25	Nincs gátlás	41
Az ntSI legjobb inhibitora.					
A ctMGAM-N2 kivételével valamennyi enzimformát gátolja.					

Rövidítések: szacharáz-izomaltáz C-terminális alegysége (ctSI), szacharáz-izomaltáz N-terminális alegysége (ntSI), maltáz-glükoamiláz N-terminális alegysége (ntMGAM), maltáz-glükoamiláz C-terminális alegység módosulatók (ctMGAM-N2, ctMGAM-N20).

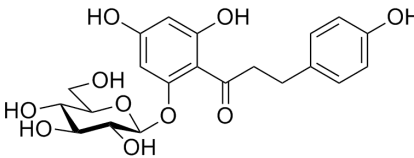
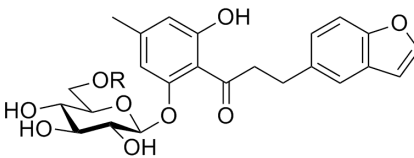
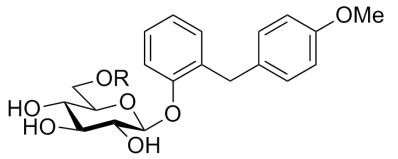
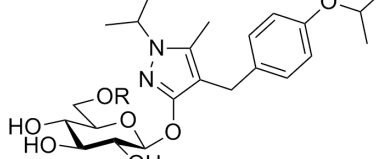
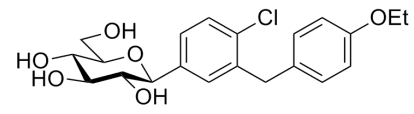
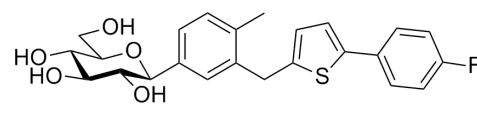
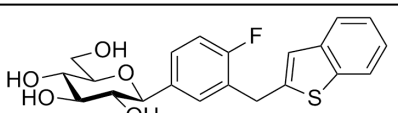
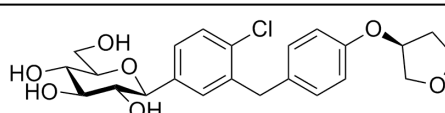
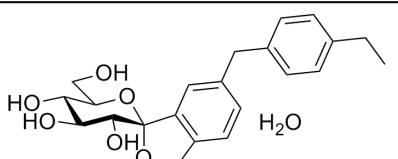
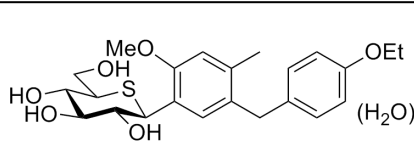
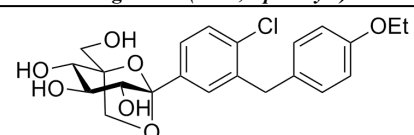
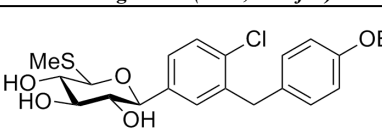
3. SGLT2 inhibitorok

A vércukorszint csökkentésére egy újszerű, „inzulin-független” megközelítést jelent a renális SGLT2 fehérje gátlása, mely az elmúlt években az érdeklődés középpontjába került, és az egyik legígéretesebb antidiabetikus kutatási területté vált. Ebben az új szemléletben a központi célszerv a vese, mely fontos szerepet tölt be a glükóz-koncentráció egyensúlyának fenntartásában is. Egészséges szervezetben a kiválasztó szervünk ~160-180 g glükózt szűr meg naponta a vérplazmából, mely a renális proximális tubulusokban a Na-függő glükóz kotransporterek (SGLT, sodium-dependent glucose cotransporter) közvetítésével visszaszívódik és ismét a véráramba kerül (2. ábra, I. út).⁵



2. Ábra. Az SGLT2 gátlás fiziológiai hatása.

3. Táblázat. A legjelentősebb SGLT inhibitorok és gátló tulajdonságaik¹⁹

O-Glikozidok			
	33 ^a (7) ^b		4.4 ^a (59) ^b
Phlorizin		T1095 (R = COOMe) T1095A (R = H, aktív forma)	
	7.5 ^a (280) ^b		12 ^a (542) ^b
Sergliflozin (R = COOEt) Sergliflozin A (R = H, aktív forma)		Remogliflozin etabonate (R = COOEt) Remogliflozin (R = H, aktív forma)	
C-Glikozil vegyületek			
	1.1 ^a (1200) ^b		2.2 ^a (410) ^b
Dapagliflozin (2012; <i>Forxiga</i>) ^c		Canagliflozin (2013; <i>Invokana</i>) ^c	
	7.4 ^a (255) ^b		3.1 ^a (2700) ^b
Ipragliflozin (2014; <i>Suglat</i>) ^c		Empagliflozin (2014; <i>Jardiance</i>) ^c	
	6 ^a (1900) ^b		2.3 ^a (1770) ^b
Tofogliflozin (2014; <i>Apleway</i>) ^c		Luseogliflozin (2014; <i>Lusefi</i>) ^c	
	0.9 ^a (2200) ^b		1.8 ^a (20) ^b
Ertugliflozin		Sotagliflozin/LX4211	

^a SGLT2 gátlás (EC₅₀ [nM]).

^b SGLT1/SGLT2 szelektivitás.

^c Az engedélyezés éve és a kereskedelmi név.

A folyamatban két SGLT fehérje vesz részt, a proximális tubulus S3 szegmensében található nagy-affinitású, kis-kapacitású glükóz/galaktóz szállító SGLT1, illetve az S1 szegmensben kiválasztott kis-affinitású, nagy kapacitású SGLT2.⁵ Az SGLT1 a vesén kívül a vékonybélben és az agyban is jelen van, és elsődleges feladata nem a renális, hanem a vékonybélből történő szénhidrát transzport. Ezzel szemben az SGLT2 fő előfordulási helye a vese, ahol a glükóz re-abszorpció 90 %-áért felel,⁵ ezért a kutatások elsősorban ennek a fehérjének a szelektív gátlására irányulnak. Ilyen módon megakadályozható a glükóz felesleg véráramba történő visszajutása, ami végül a vizelettel tud kiürülni (~50-80 g/nap)¹⁷ a szervezetből (2. ábra, II. út).

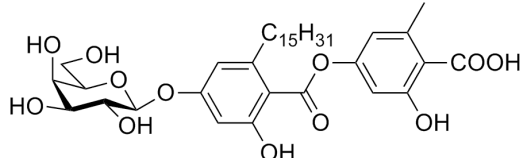
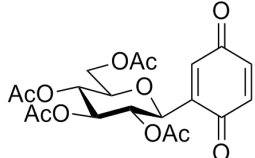
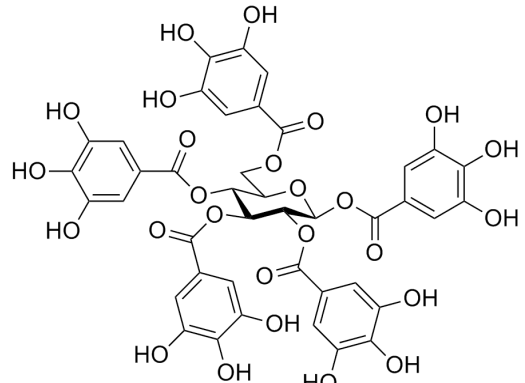
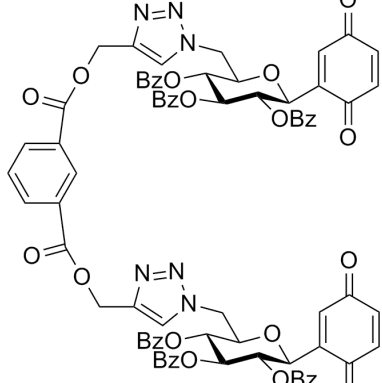
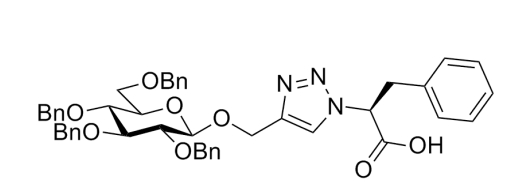
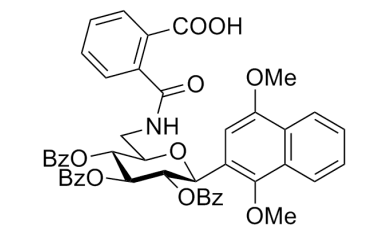
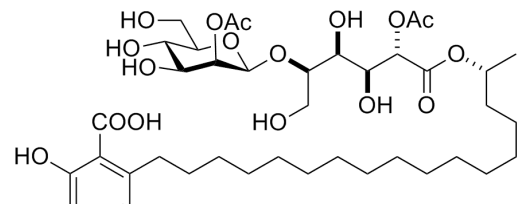
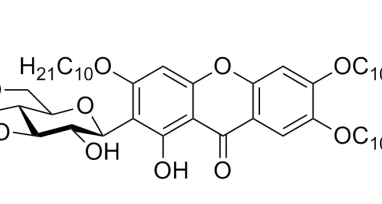
A kutatást az a felismerés alapozta meg, hogy az almafa gyökeréből izolált phlorizin (3. táblázat) emlősökben glükózuriát (vizelettel történő glükóz ürülést) okozott, melyet vércukorszint csökkenés kísért.¹⁸ Ezt a természetes vegyületet azonban metabolikus instabilitása, valamint nem kívánatos mellékhatásai miatt antidiabetikumként nem

alkalmazzák. A kutatások kezdeti periódusában elsősorban hidrolitikusan stabilisabb phlorizin analóg *O*-glükozidokat tanulmányoztak. A 3. táblázatban feltüntettem a legjelentősebb vegyületeket, melyek eljutottak a klinikai vizsgálatok II. fázisáig.¹⁹ A vizsgálatokat kiterjesztették *C*- és *N*-glikozil vegyületekre is a metabolikus stabilitás növelése érdekében, illetve átfogóan kezdték tanulmányozni a cukorváz módosításának lehetőségeit, valamint az aglikon szerkezeti elemeinek gátlásra gyakorolt hatását is.¹⁹ A legjobb eredményeket a *C*-glikozil származékok körében érték el. Jelenleg nyolc olyan molekula ismert, melyek bekerültek a klinikai kipróbálás III. fázisába, és ebből hat már engedélyezett, forgalomban lévő gyógyszerhatóanyag.^{17,20,21} A dapagliflozin 2014 augusztusa óta Magyarországon is támogatással kapható antidiabetikum.

4. Protein-tirozin foszfatáz 1B inhibitorok

Az inzulinra fókuszáló terápiás lehetőségek közül az inzulin érzékenyítő, illetve az inzulin kiválasztást serkentő szerek

4. Táblázat. Szénhidrát alapú PTP1B inhibitorok

Sor-szám	<i>O</i> -Glikozidok	IC ₅₀ ([μM])	Sor-szám	<i>C</i> -Glikozil vegyületek	IC ₅₀ ([μM])
1.		0.19	5.		4.8 ²⁵
2.		4.8	6.		0.62
3.		5.1	7.		0.77
4.		1.6 ²⁴	8.		100 % gátlás 50 μM koncentrációban

kutatása mellett egy harmadik irányt jelenthet a hormonhatás javítása az inzulinszignál megerősítésével.^{9,22} A jelátviteli folyamat a hormon inzulinreceptorhoz történő kötődésével indul, melynek hatására a receptor autofoszforyláció révén aktiválódik és aktiválja az inzulinreceptor szubsztrátot. Ezt követően egy foszforylitikus kaskád folyamat indul be, melynek eredményeként megkezdődik a glikogén szintézise.^{9,23} Ez a folyamat természetesen a vércukorszinttől függően több irányból is befolyásolható.^{9,22} Az egyik ilyen szabályozó enzim a negatív hatást kifejtő protein tirozin foszfatáz 1B (PTP1B), mely szükség esetén az inzulinreceptor, illetve a szubsztrát inaktiválásával szorítja vissza a glikogén szintézist.²³ Az enzim gátlása ezzel ellentétes hatást válthat ki, ami elősegítheti a vérben felhalmozódott szabad glükóz beépülését a glikogénbe. A PTP1B inhibitorai elsősorban foszforsav, karbonsav, szulfonsav tartalmú aromás és heteroaromás kismolekulák, valamint természetes szterán vázas vegyületek.²³ Néhány szénhidrát származék pl. természetes és szintetikus *O*-glikozidok (4. táblázat, 1-4. sor), *C*-glikozil-kinonok és rokon vegyületeik (5-7. sor), valamint mangiferin származékok (8. sor) esetén is kimutattak azonban jó gátló hatásokat.²³⁻²⁵

5. Glikogén foszforiláz inhibitorok

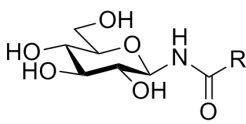
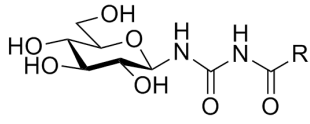
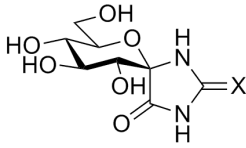
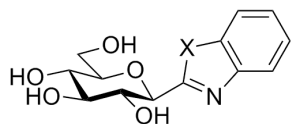
A máj glükóztermelésének túlműködése meghatározó tényező a II. típusú cukorbetegség vércukorszintjének alakulásában. Ebből adódóan terápiás lehetőségként az is felmerült, hogy a vér-glükóz koncentráció csökkentéséhez a máj szénhidrát anyagcserét szabályzó enzimeit és hormonjait kell megcélózni.²² Ilyen irányban az egyik ígéretes molekuláris célpont a glikogén foszforiláz enzim (GP), mely a fő glükóztermelő folyamat, a glikogén lebontás (glikogenolízis) sebesség-meghatározó lépését (glikogén → glükóz-1-foszfát) katalizálja.

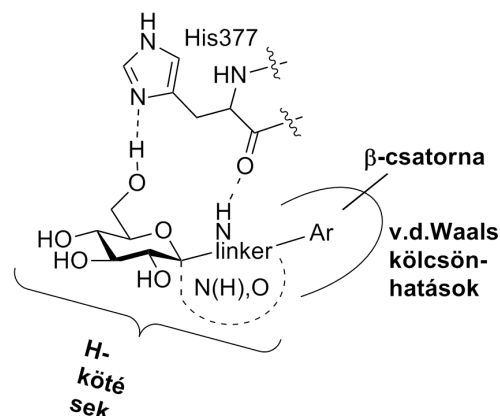
A fehérje-krisztallográfiás vizsgálatoknak köszönhetően mind a májból, mind az izomból származó GP enzimek aminosav szekvenciája és kötőhelyei jól ismertek, ami lehetőséget ad szerkezet alapú inhibitor-tervezésre.²⁶⁻²⁹ Emellett az ígéretes vegyületek kiválasztásában számítógépes dokkolásos technikák is segítséget nyújthatnak.³⁰ A GP gátlószerek igen változatos szerkezetű molekulák,^{27,28} melyek közül az egyik legjelentősebb vegyületcsoportot az enzim katalitikus helyére kötődő glükózszármazékok teszik ki.^{31,32} A glükóz a GP egyik természetes inhibitora, mely önmagában gyenge kompetitív gátlószerek (α -anomer: $K_i = 1700 \mu\text{M}$; β -anomer: $K_i = 7400 \mu\text{M}$).³³ Az erősebb inhibíció elérésére elsősorban az anomer szénatomon szubsztituált glükózszármazékok hatását tanulmányozzák.³²

Az első jelentős sikereket az *N*-acil- β -D-glükopiranozil-aminok (5. táblázat, 1. sor), *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamidok (2. sor), glükopiranozilidén-spiro(tio)hidantoinok (3. sor), illetve a *C*- β -D-glükopiranozil-benzazol származékok (4. sor) jelentették.

Ezeknek a vegyületeknek a röntgenkrisztallográfiás vizsgálatai értékes információkat szolgáltatnak a szerkezet-hatás összefüggések mélyebb megértéséhez is.^{27,28} Az enzim-inhibitor komplexek stabilitásához döntően hozzájárulnak a cukorgyűrű, valamint az aglikon heteroatomjai és az aktív centrum aminosav egységei között kialakuló közvetlen vagy szerkezeti vízmolekulák által közvetített H-kötések. Kiemelt jelentőséggel bír egy olyan NH-csoport jelenléte az aglikonban, mely az enzim His377-es karbonilcsoportjával közvetlen H-hidat tud létrehozni (vázlatosan ld. az 5. táblázatban). Egy ilyen jellegű kölcsönhatás lehetősége, mint azt a benzotiazol és benzimidazol példája is mutatja (5. táblázat, 4. sor), akár egy nagyságrendbeli javulást is eredményezhet a gátló hatásban. Egy láncvégi aromás

5. Táblázat. A glükózanalóg GP inhibitorok vezérmolekulái és gátló hatásuk nyúl vázizom glikogén foszforiláz *b* (RMGPb)* enzimmal szemben^{28,32}

Sor-szám	Vegyület	K_i [μM]
1.	 R = CH ₃ R = 2-naftil	32 10 13
2.	 R = 2-naftil	0.35
3.	 X = O X = S	3.1 4.2 5.1
4.	 X = S X = NH	229 76 11 8.6



* RMGPb: gyakori teszt enzim, melynek aminosav szekvenciája a fehérje egészére nézve 80 %-os, míg a katalitikus centrumra vonatkozóan teljes egyezést mutat az emberi máj enzimével.²⁶

szubsztituens szintén kedvezően befolyásolja az inhibíciót azáltal, hogy az enzim ún. β -csatornájában van der Waals kölcsönhatásokat kialakítva segíti az adott molekula kötődését. Az acil-karbamidok kapcsán az is megerősítést nyert, hogy egy jól megválasztott kötőelem esetében egy megfelelő méretű és orientációjú aromás csoporttal (jellemzően a 2-naftil csoport) akár az NH-His377(CO) típusú H-kötés hiánya is ellensúlyozható.

A fenti vezérmolekulák előnyös szerkezeti elemeinek figyelembevételével az elmúlt években újabb, jelentős hatású glükózanalóg vegyületek szintézisére került sor.

A glükopiranozilidén-spiro-heterociklusok körében folytatott további vizsgálatok vezettek a nanomólos tartományban gátló spiro-izoxazolinok³⁴ (6. táblázat, 1. sor) és -oxatiazolok³⁵ (2. sor) felfedezéséhez.

6. Táblázat. A leghatásosabb glükopiranozilidén-spiro-heterociklusok és gátló hatásuk RMGPb enzimmel szemben

Sor-szám	Vegyület	K_i [μ M]
1.		0.63 ³⁴
2.		0.16 ³⁵

Az *N*-acil-glükopiranozil-aminokhoz és -karbamidokhoz kapcsolódóan egy kiterjedt vizsgálatsorozat indult el a vegyületek NHCO egységeinek heterociklusos bioizoszterekkel történő szisztematikus helyettesítésére. A tervezett azol-tartalmú vegyületek közül számos molekula szintézise már megvalósult,³⁶⁻⁴⁸ melyek között szintén találhatók jó gátló tulajdonsággal rendelkező vegyületek.

A 7. táblázatban a glükopiranozil-amidok NHCO-csoportjának cseréjével nyert leghatásosabb heterociklusok láthatók. Az enzimkinetikai eredmények alapján az 1,2,3-triazolok (2. sor) a megfelelő amidokkal egyenértékű inhibitorok.^{38,39} Ezen kívül a röntgenkristallográfiás vizsgálatok azt is alátámasztották, hogy a két vegyülettípus kötődési módjában is nagyfokú hasonlóság mutatkozik.³⁸ A C-glikozil-heterociklusok közül az 1,2,4-oxadiazol⁴⁰ (3. sor) valamivel jobb gátló hatást mutatott, mint a megfelelő amid származék (1. sor), az analóg szerkezetű 1,2,4-triazol (4. sor) pedig már egy nagyságrenddel aktívabb.^{44,46} Ez az új, nanomólos gátlási állandóval rendelkező vegyület a 2-naftoil-karbamid (5. táblázat, 2. sor) és a 6. táblázatban bemutatott két spiro vegyülettel együtt a jelenleg ismert legjobb glükózanalóg GP inhibitor.

Az acil-karbamidok „harmadik” amid egységének oxadiazolokkal⁴⁷ (8. táblázat, 1-3. sor), valamint 1,2,4-triazollal⁴⁸ (4. sor) történő helyettesítése közepes aktivitású inhibitorokat eredményezett, melyek közül

a legjobbnak a számítógépes dokkolásos kísérletekkel is előre jelzett 1,2,4-triazol származék bizonyult.⁴⁸ Ezekkel a molekulákkal kapcsolatban azt is megmutatták, hogy a vegyületek megfelelnek a gyógyszerúség követelményeinek.^{47,48}

7. Táblázat. A leghatásosabb β -D-glükopiranozil-azolok és gátló hatásuk RMGPb enzimmel szemben (K_i [μ M])

Sor-szám	R = 2-naftil
1.	 13 ³⁸
Izosztér helyettesítő	
2.	 16 ³⁸ 36 ³⁹
3.	 2.4 ⁴⁰
4.	 0.41 ^{44,46}

Az enzimkinetikai vizsgálatok mellett néhány glükózanalóg inhibitor hatását *in vivo* körülmények között is tesztelték. Diabéteszes patkányokkal végzett kísérletekben a tiohidantoin esetében igazolni tudták a vegyület vércukorszint csökkentő hatását.⁴⁹ Májsejtekkel és egerekkel végzett kísérletekben az *N*-(3,5-dimetil-benzoil)-*N'*-(β -D-glükopiranozil)-karbamid (K_i = 0.93 μ M) mellett, hogy javította a glükóz érzékenységet, további előnyösnek vélt metabolikus változásokat (UCP2 szint emelkedés, mTORC2 komplex indukció) is előidézt.⁵⁰

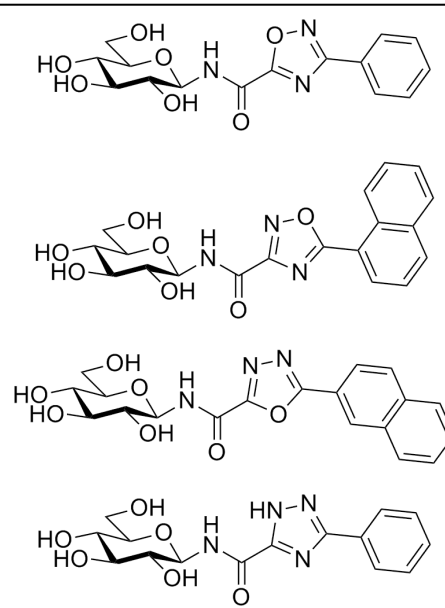
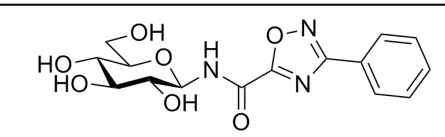
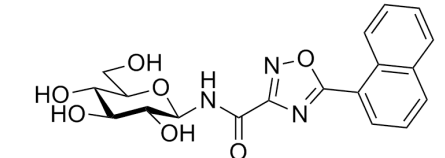
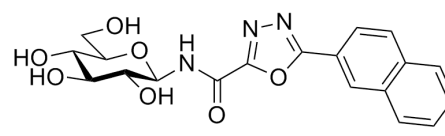
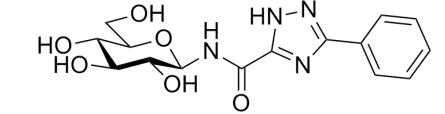
6. Összegzés

Az áttekintés a szénhidrátokra épülő antidiabetikumok kutatását mutatja be. A klinikai kezelések során alkalmazott vércukorszint csökkentő terápiák nyolc fő iránya közül kettő, az α -glükoszidáz gátlás és az SGLT2 inhibíció szénhidrát alapú gyógyszerekre épül. Az utóbbi a II. típusú cukorbetegség kezelésében az elmúlt évek egyik legnagyobb sikere, mivel alig három év alatt hat SGLT2 inhibitor került a piacra, és további vegyületek állnak még klinikai kipróbálás alatt. További ígéretes, cukorszármazékokat is vizsgáló terápiás lehetőségek, a protein tirozin foszfatáz 1B enzim, valamint a glikogén foszforiláz enzim gátlásán alapulnak, melyek a jövőben további sikereket hozhatnak a II. típusú cukorbetegség elleni küzdelemben.

Köszönetnyilvánítás

A cikk megírását az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok támogatta (OTKA 105808).

8. Táblázat. N-(β-D-Glükopiranozil)-azolkarboxamidok, mint gyógyszertárú molekulák^{47,48}

Sorszám		K _i [μM] ^a	Szabályok megsértése ^b	
			Lipinski ^c	Jorgensen ^d
1.		104	0	1
2.		33	0	0
3.		30	0	0
4.		1	1	1

^a Gátló hatás RMGPb enzimmel szemben.

^b A szabályokat az ismert gyógyszermolekulák ADMET (absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity) tulajdonságai alapján állították fel.

^c Lipinski szabályok: 1) M_r < 500 Da; 2) H-kötés donor atomok száma ≤ 5; 3) H-kötés akceptor atomok száma ≤ 10; 4) log P(o/v) < 5 (a ligandum megoszlása oktanol-víz elegyben).

^d Jorgensen szabályok: 1) Caco-2 sejt permeabilitás > 22 nm s⁻¹ (bél-vér határfelület modellezés); 2) log S > -5.7 (vízoldhatóság); 3) primer metabolitok száma < 7.

Hivatkozások

- International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas*; 6. Ed., Brussels, Belgium, **2013**. <http://www.idf.org/diabetesatlas> Megtekintés időpontja: 2014.03.01.
- Saltiel, A. R.; Kahn, C. R. *Nature* **2001**, *414*, 799-806.
- Cavaiaola, T. S.; Edelman, S. *Clin. Ther.* **2014**, *36*, 1275-1289.
- DeFronzo, R. A. *Diabetes* **2009**, *58*, 773-795.
- Bailey, C. J. *Trends Pharmacol. Sci.* **2011**, *32*, 63-71.
- Israili, Z. H. *Am. J. Therapeut.* **2011**, *18*, 117-152.
- Jones, R. M., Ed. *New Therapeutic Strategies for Type 2 Diabetes: Small Molecule Approaches*; Royal Society of Chemistry, 2012.
- Fonseca, V. A. *Clin. Ther.* **2014**, *36*, 477-484.
- Moller, D. E. *Nature* **2001**, *414*, 821-827.
- Somsák, L.; Bokor, É.; Czifrák, K.; Juhász, L.; Tóth, M. In *Topics in the Prevention, Treatment and Complications of Type 2 Diabetes*; Zimring, M. B. Ed.; InTech Open Access Publisher: Rijeka, **2011**; pp. 103-126.
- Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X.; Bols, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515-553.
- de Melo, E. B.; Gomes, A. d. S.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10277-10302.
- Bras, N. F.; Cerqueira, N. M. F. S. A.; Ramos, M. J.; Fernandes, P. A. *Expert Opin. Ther. Patents* **2014**, *24*, 857-874.
- Tundis, R.; Loizzo, M. R.; Menichini, F. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 315-331.
- Kuriyama, C.; Kamiyama, O.; Ikeda, K.; Sanae, F.; Kato, A.; Adachi, I.; Imahori, T.; Takahata, H.; Okamoto, T.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7330-7336.
- Mohan, S.; Eskandari, R.; Pinto, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 211-225.
- Nauck, M. A. *Drug Design Dev. Ther.* **2014**, *8*, 1335-1380.
- Ehrenkranz, J. R. L.; Lewis, N. G.; Kahn, C. R.; Roth, J. *Diabetes-Metab. Res. Rev.* **2005**, *21*, 31-38.
- Washburn, W. N. In *New Therapeutic Strategies for Type 2 Diabetes: Small Molecule Approaches*; Jones, R. M. Ed.; Royal Society of Chemistry, **2012**; pp. 29-87.
- Poole, R. M.; Prossler, J. E. *Drugs* **2014**, *74*, 939-944.
- Markham, A.; Elkinson, S. *Drugs* **2014**, *74*, 945-950.
- Morral, N. *Trends Endocrin. Metab.* **2003**, *14*, 169-175.
- He, R.; Zeng, L.-F.; He, Y.; Zhang, Z.-Y. In *New Therapeutic Strategies for Type 2 Diabetes: Small Molecule Approaches*; Jones, R. M. Ed.; Royal Society of Chemistry, **2012**; pp. 142-176.
- Fürstner, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 943-958.
- Praly, J. P.; He, L.; Qin, B. B.; Tanoh, M.; Chen, G. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7081-7085.
- Oikonomakos, N. G. *Curr. Protein Pept. Sci.* **2002**, *3*, 561-586.
- Oikonomakos, N. G.; Somsák, L. *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2008**, *9*, 379-395.
- Somsák, L.; Czifrák, K.; Tóth, M.; Bokor, É.; Chrysina, E. D.; Alexacou, K. M.; Hayes, J. M.; Tiraidis, C.; Lazoura, E.; Leonidas, D. D.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2933-2983.
- Chrysina, E. D.; Chajistamatiou, A.; Chegkazi, M. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 2620-2629.
- Hayes, J. M.; Leonidas, D. D. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 1156-1174.
- Praly, J. P.; Vidal, S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 1102-1126.
- Somsák, L. *Compt. Rend. Chimie* **2011**, *14*, 211-223.

33. Oikonomakos, N. G.; Kontou, M.; Zographos, S. E.; Tsitoura, H. S.; Johnson, L. N.; Watson, K. A.; Mitchell, E. P.; Fleet, G. W. J.; Son, J. C.; Bichard, C. J. F.; Leonidas, D. D.; Acharya, K. R. *Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokin.* **1994**, 185-192.
34. Bentifa, M.; Hayes, J. M.; Vidal, S.; Gueyraud, D.; Goekjian, P. G.; Praly, J.-P.; Kizilis, G.; Tiraidis, C.; Alexacou, K.-M.; Chrysina, E. D.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Archontis, G.; Oikonomakos, N. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7368-7380.
35. Somsák, L.; Nagy, V.; Vidal, S.; Czifrák, K.; Berzsényi, E.; Praly, J.-P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5680-5683.
36. Bentifa, M.; Vidal, S.; Fenet, B.; Msaddek, M.; Goekjian, P. G.; Praly, J.-P.; Brunyánszki, A.; Docsa, T.; Gergely, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4242-4256.
37. Bentifa, M.; Vidal, S.; Gueyraud, D.; Goekjian, P. G.; Msaddek, M.; Praly, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6143-6147.
38. Chrysina, E. D.; Bokor, É.; Alexacou, K.-M.; Charavgi, M.-D.; Oikonomakos, N. G.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Somsák, L. *Tetrahedron: Asymm.* **2009**, *20*, 733-740.
39. Bokor, É.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1171-1180.
40. Tóth, M.; Kun, S.; Bokor, É.; Bentifa, M.; Tallec, G.; Vidal, S.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L.; Praly, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4773-4785.
41. Kun, S.; Nagy, G. Z.; Tóth, M.; Czece, L.; Nguyen van Nhien, A.; Docsa, T.; Gergely, P.; Charavgi, M.-D.; Skourti, P. V.; Chrysina, E. D.; Patonay, T.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1427-1438.
42. Szöcs, B.; Tóth, M.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2013**, *381*, 187-195.
43. Tóth, M.; Szöcs, B.; Kaszás, T.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2013**, *381*, 196-204.
44. Bokor, É.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 612-615.
45. Bokor, É.; Fekete, A.; Varga, G.; Szöcs, B.; Czifrák, K.; Komáromi, I.; Somsák, L. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10391-10404.
46. Kun, S.; Bokor, É.; Varga, G.; Szöcs, B.; Páhi, A.; Czifrák, K.; Tóth, M.; Juhász, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 567-579.
47. Polyák, M.; Varga, G.; Szilágyi, B.; Juhász, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Begum, J.; Hayes, J. M.; Somsák, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5738-5747.
48. Begum, J.; Varga, G.; Docsa, T.; Gergely, P.; Hayes, J. M.; Juhász, L.; Somsák, L. *Med. Chem. Commun.* **2015**, *6*, 80-89.
49. Docsa, T.; Czifrák, K.; Hüse, C.; Somsák, L.; Gergely, P. *Mol. Med. Rep.* **2011**, *4*, 477-481.
50. Nagy, L.; Docsa, T.; Szántó, M.; Brunyánszki, A.; Hegedős, C.; Márton, J.; Kónya, B.; Virág, L.; Somsák, L.; Gergely, P.; Bai, P. *PLOS ONE* **2013**, *8*, e69420.

Antidiabetic sugar derivatives

This paper provides an overview of antidiabetic research based on carbohydrate derivatives. Two of the currently applied eight anti-hyperglycemic therapeutic strategies, the inhibition of α -glucosidase enzymes and that of sodium dependent glucose co-transporter 2 (SGLT2), are based on sugar-derived drugs. The emergence of the latter method can be considered as a great success

in the medication of patients with type II diabetes. In the last three years six SGLT2 inhibitors became marketed drugs and further molecules are in clinical trials. Anti-hyperglycemic potential of other sugar derivatives is also under investigation in relation to the inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B and glycogen phosphorylase enzymes, and these approaches may be expected to provide new means in combating type II diabetes.